Aus dem Landesbad Aachen.
Direktor: Professor Dr. Slauck.

Die angeblichen Schäden der Pyramidonbehandlung.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Bonn.

Vorgelegt

am 11. November 1937

von

Edith Oster

aus Köln-Mülheim.

Bonn 1938 / Buchdruckerei H. Trapp, Stiftsgasse 11.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität Bonn.

Referent: Prof. Dr. Slauck.

Korreferent: Prof. Dr. Martini.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Pyramidon wurde 1896 durch Filehne in die Therapie eingeführt und hat sich infolge seiner sicheren Wirksamkeit und Vielseitigkeit eine unumstrittene Vorrangstellung im internationalen Arzneimittelschatz erworben. Pyramidon ist sowohl in den Kliniken als auch in der ambulanten Praxis als bewährtes und harmloses, gutverträgliches Präparat gern verordnet. Das große Anwendungsgebiet des Medikamentes zwingt zu einer gewissenhaften Prüfung des Vorwurfs, den die medizinische Presse in den letzten drei Jahren diesem Heilmittel entgegenbringt. Nicht vereinzelt wurden Meinungen veröffentlicht, die dem bisher als völlig unschädlich bekannten Mittel schwere Störungen im Blutbild zuschrieben. Als direkte Folgeerscheinung nach der Applikation von Pyramidon sollte in vielen Fällen Agranulocystose beobachtet sein.

Der holländische Arzt De Vries wies 1933 zuerst auf diese Zusammenhänge hin. Unabhängig davon erschienen auch in der amerikanischen und später in der dänischen Literatur zahlreiche Fälle von Agranulocytose, bei denen in teilweise kritikloser Art Pyramidon als auslösender Faktor angeschuldigt wurde. Die Vorwürfe gingen soweit, daß einige Autoren sogar die Rezepturpflicht oder das Streichen aus der Pharmakopoe verlangten. Die Motive zu diesen Vorschlägen mögen aber zum Teil auf materieller Grundlage beruhen. Da im 20. Jahrhundert die Arzneimittelherstellung von Industriefirmen übernommen ist, die im harten Konkurrenzkampf stehen und sich gegenseitig zu boykottieren versuchen. Es ist von größter

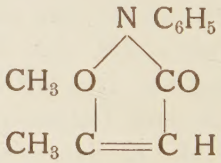
Wichtigkeit, objektiv festzustellen, ob die angeschuldigten und beobachteten Schäden tatsächlich allein auf die Pyramidon-Therapie zurückzuführen sind. Die Pyramidonfrage ist somit nach 30 Jahren wieder aktuell geworden.

Bevor ich auf die angeblichen Schäden eingehe, möchte ich erst die Pharmakologie, die Wirkungen und die Indikationen des Pyramidons erwähnen. Die chemischen Zusammenhänge werden wohl am verständlichsten, wenn man von der Entstehungsgeschichte des Pyramidons ausgeht. Die Auffindung der zur Pyrazolongruppe gehörigen Antipyretika und Analgetika fällt in die 80er Jahre des vorigen Jahrhunderts; also in eine Zeit, die sich sehr mit dem Wesen des Fiebers und seiner Bekämpfung beschäftigte, und die nach der Konstitutionsaufklärung des Chinins, dank der Arbeit eines König, v. Miller, Skraup, Rhode und Rabe ein besonderes Interesse an der Synthese neuer Arzneimittel zeigte. Knorr, einem Schüler Emil Fischers, gelang die Darstellung eines neuen Kondensationsproduktes aus Phenylhydracin und Acetessigsäure. Er nannte es:

1 Phenyl-3-Dimethyl-5-Pyrazolon

und das daraus durch Methylierung entstandene „Antipyrin“:

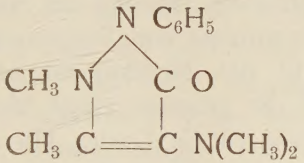
1 Phenyl-2,3-Dimethyl-5-Pyrazolon.



Antipyrin
(Knorr).

Filehne, der den großen arzneilichen Wert des Antipyrin erkannte, ging weiter und suchte die spezifisch antifebrile Wirkung noch zu verbessern. Er versuchte die Substitution einer weiteren $N(CH_3)_2$-Gruppe, die sich ja schon bei der Herstellung des Ausgangsproduktes bewährt hatte. Und es gelang ihm somit, das letzte verfügbare H-Atom am aromatischen Ring zu verdrängen. Der erhaltene Körper war:

1 Phenyl-2,3-Dimethylamino-5-Pyrazolon,
der Kürze halber „Pyramidon" genannt.



Pyramidon
(Knorr).

Es ist ein weißes, etwas bitteres, geruchloses, kristallinisches Pulver. Sein Schmelzpunkt liegt bei 180°. In Wasser ist es schwer, in Alkohol dagegen leicht löslich. Mit den meisten Alkaloidreaktionen gibt es Fällungen. Unverändert läßt sich Pyramidon im Harn nicht nachweisen, wohl seine Umsetzungsprodukte: Antipyrylharnstoff und Rubazonsäure. Letztere gibt dem Urin die rote Farbe und führt zu Scheinreduktionen bei der Trommer'schen Probe und mit Nylanders Reagenz, woraus Fehldiagnosen auf Diabetes gezogen werden können. Doch der negative Befund bei der Gärungsprobe und Polarisation stellt den Irrtum klar.

Im Vergleich zu seinem Ausgangsmaterial ist Pyramidon von einer dreimal so starken Wirkung,

die sich aber allmählich entwickelt und entsprechend langsamer vergeht, so daß vor allem bei der Antipyrese eine mildere abstufbare Beeinflussung möglich ist. Durch Herabsetzung der Wärmebildung und Steigerung der Wärmeabgabe wird eine normale Temperatur erreicht und ein Wiederanstieg vermieden. Der Wasserhaushalt zeigt eine mäßige, der Kochsalzhaushalt eine beträchtliche Retention. Der vermehrte Stickstoffzerfall läßt sich durch Pyramidon stark einschränken. Die Einwirkung auf diese vegetativen Zentren ist also zentraler Natur, ebenso wie die allgemeine Beeinflussung: Hebung der Stimmung, Freierwerden des Sensoriums und Besserung des Appetits. Außerdem wirkt das Medikament nach Januschke und Lasch auf die gesamte glatte Muskulatur tonusherabsetzend, wie es für Darm, Uterus und Gefäße nachgewiesen wurde. Dadurch erklärt sich wohl die ausgezeichnete Wirkung bei Dysmenorrhoe und Darmspasmen. In therapeutischen Dosen ist eine Lähmung der Peristaltik nicht beobachtet worden. Von einer tödlichen Wirkung sind nur zwei Fälle bekannt geworden. Geill und Schneider berichten übereinstimmend von 8 bis 10 gr als letale Dosis. Nach anfänglicher Reflexsteigerung bis zu Krämpfen setzt eine Lähmung des zentralen Nervensystems ein, tiefe Bewußtlosigkeit, Erlöschen der Reflexe und relativ schnelles Eintreten des Todes. Pyramidon hat also den Vorzug einer großen „therapeutischen Breite“ von 1 : 25.

Das Anwendungsgebiet ist außerordentlich groß. Kurz nach seiner Einführung wurde es von Kobert für die Tuberkulosebehandlung empfohlen. Es eignet sich allerdings nur für die leichten Fälle, bei denen die niedrigen Temperaturen mit kleinen Dosen unterdrückt und die unangenehmen Nachtschweiße ver-

mieden werden können. In schweren Fällen müssen zu hohe Gaben verabreicht werden, die bei der gesteigerten Empfindlichkeit der Patienten leicht zu Erbrechen und Übelkeit führen. Im Jahre 1903 führte Valentini Pyramidon in die Typhusbehandlung ein, in der es sich erfolgreich behauptet hat. Hier ist das prinzipiell Wichtige, die Temperatur möglichst niedrig und vor allem gleichmäßig zu gestalten und damit das Allgemeinbefinden der Patienten zu heben. Das Hauptkontingent der Pyramidonanwendung stellt das ausgedehnte Gebiet der Polyarthritis und besonders der akuten Polyarthritis. Roth berichtet als erster 1897, also gleich nach der Einführung des Pyramidon, über 9 Fälle von Polyarthritis rheum. acuta, die er mit einer Tagesdosis von 5×0,3 gr behandelte. Dann folgen weitere Beobachtungen von Breyer (1899), Pauli und Hirschkorn, die sowohl chron. wie akuten Gelenkrheumatismus mit gleichen Dosen erfolgreich behandelten. Müller-Krautheim verfügte schon über ein größeres Material von 300 Fällen. Gerest und Rigot gaben abwechselnd Natrium salicylicum, Antipyrin und Pyramidon, wovon letzteres die beste Wirkung und Verträglichkeit zeigte. Es ist aber das sichere Verdienst von Schottmüller und seinen Schülern, systematische klinische Beobachtungen angestellt und die kausale Wirkung bei der akuten Polyarthritis aufgezeigt zu haben.

Sowohl bei der fokal-toxischen Mischform als auch bei der reinen bakteriellen Streuung hat sich Pyramidon als zuverlässigstes Medikament bewährt. Der Erfolg liegt 1. in der diaphoretischen Wirkung, die vor allem bei der fokal-toxischen Form ein wichtiger Heilfaktor ist, 2. in seiner gefäßdichtenden Wirkung, durch die es bei der bakteriellen Streuung die

Keime auf die Blutbahn beschränkt und von dem relativ widerstandslosen Gewebe fernhält. Durch die analgetische Komponente wird Erhaltung und Hebung der Bewegungsmöglichkeit gegeben. Die erkrankten Gebiete werden besser durchblutet und kommen dadurch in eine günstigere Stoffwechsellage.

Auf die weiteren Indikationsgebiete Trigeminusneuralgien, Dysmenorrhoe, Influenza, Puerperalfieber etc. einzugehen, erübrigt sich im Rahmen dieser Arbeit. Pyramidon ist als Antipyreticum, Antineuralgicum, Spasmolyticum allgemein bei indifferenten Schmerzen bewährt.

Ich möchte jetzt auf die schädlichen Nebenwirkungen eingehen. Da sind an erster Stelle die Erscheinungen an der Haut zu nennen. Am häufigsten tritt Urticaria auf, die als Idiosynkrasie gegen Arznei und Nahrungsmittel bekannt ist. Die einzelnen Efflor-eszenzen sind scharf umschrieben, rund bis oval, von lebhaft roter Farbe und von einem anämischen Hof umgeben. Die Quaddel kann einzelstehend bleiben, oder in großen Flächen am ganzen Körper auftreten. Bevorzugt sind Rumpf und Gliedmaßen, Gesicht, behaarter Kopf und Schleimhäute. Dem plötzlichen Aufschießen der Effloreszenzen, die in wenigen Minuten oder Stunden wieder verschwinden können, geht ein heftiges Jucken voraus. Da in diesen Fällen die Ursache bekannt ist, kann sich die Therapie darauf beschränken, durch anästhesierende, saure oder alkoholhaltige Waschungen den Juckreiz zu mildern.

Ähnlich wie nach Verabreichung des Antipyrins kann auch wenige Stunden nach Einnahme des Pyramidons ein Exanthem auftreten. Es ist durch einzelne nicht konfluierende Flecken von der Größe eines Pfennigs- oder Markstückes charakterisiert. Die Be-

grenzung der rundlichen bis ovalen Effloreszenzen ist ziemlich scharf, ihre Farbe entzündlich rot bis düsterrot. Durch stärkere Exsudation kann es zur flächenhaften Ausbildung kommen. An der Mundschleimhaut und Zunge tritt das Exanthem meist in bullöser Form auf. Sonst ist es an Stamm, Gesicht, Fingern und am Genitale lokalisiert. Nach Absetzen des Medikamentes gehen auch diese Erscheinungen zurück und klingen im Verlauf einer Woche meist vollkommen ab. Bei erneuter Zufuhr kann es an den gleichen Stellen zu sogenannten „fixen Ausschlägen" kommen. Als solche ist auch die gelegentlich beobachtete Pyramidon-Akne zu erklären, die sich in allen Erscheinungen genau wie die Jod- oder Brom-Akne verhält. Diese Symptome sind keineswegs spezifisch, sondern sprechen für eine „Pyramidonüberempfindlichkelt".

Die in Laienkreisen so oft erwähnten Herz- und Kreislaufbeschwerden lassen sich durch keine objektiven Befunde nachweisen. Es wird sogar von Jakob hervorgehoben, daß er im Gegensatz zu sonstigen Antipyretica niemals Kreislaufschäden beobachtet habe, sondern ein vollkommen normales Verhalten von Puls und Blutdruck. Selbst bei bestehender Insuffizienz wird in der Moritz'schen Klinik gerade Pyramidon gereicht. In einzelnen Fällen wird allerdings von Kollapserscheinungen berichtet. So von Kirstein bei einem Tabiker und von W. Ernst bei einer schweren Tuberkulose. Auch Unverricht hat einmal bei einer massiven Gabe von 1 gr einen Kollaps erlebt. Aus den Arbeiten geht aber nicht klar hervor, in wieweit dieser Kollaps auf das Pyramidon oder auf ein fortgeschrittenes Stadium der Grundkrankheit zurückzuführen ist.

Auch über Magenschädigungen liegen keine objektiven Nachweise vor. So oft Klagen über Übelkeit und Brechreiz auftauchen, handelt es sich meist um schlechtere Ersatzpräparate, deren mangelhafte Zerfallbarkeit und Resorptionsfähigkeit zu Beschwerden führen. Das reine Präparat wird rasch resorbiert und kann schon nach 20 Minuten bei oraler Einfuhr im Harn als Antipyrylharnstoff und Rubazonsäure nachgewiesen werden. Nach subkutaner Injektion hat Kobert eine Ausscheidung auch durch die Schleimdrüsen und Schleimhäute des Magens und Dünndarms beobachtet. Die Nieren werden keineswegs schädigend belastet. Im Gegenteil wird Pyramidon von manchen Autoren bei Nierenkrankheiten verordnet. So ist es nach Eppinger und Hitzenberger bei Nephritis und Hämaturie indiziert. Sie erklären sich den Erfolg durch die kapillardichtende Wirkung des Pyramidons, das somit den Plasmaaustritt erschwert. Hitzenberger empfiehlt es besonders bei der Resthämaturie nach akuter Nephritis. Auch das Sensorium wird nur günstig beeinflußt. Die Arbeits- und Denkfähigkeit wird nicht beeinträchtigt. Selbst bei den hohen Dosen in der Rheumabehandlung nach der Schottmüller'schen Methode (0,3—0,5 gr bis 5mal täglich) sind nie Störungen der körperlichen und geistigen Fähigkeiten festzustellen gewesen. Die Intelligenz- und Geschicklichkeitsprüfungen, die Staa und Gehlen an wochenlang pyramidonisierten Patienten durchführten, waren durchaus befriedigend.

Da die genannten Schäden harmloser Natur sind und mit dem Absetzen des Medikamentes verschwinden, spielen sie praktisch nur eine untergeordnete Rolle. Erheblich wichtiger und bedeutungsvoller ist die Frage, ob die Agranulocytose als Pyramidon-

schaden entstehen kann. Ihr Krankheitsbild: schwerer septischer Allgemeinzustand, hohes Fieber, Subikterus, Nekrosen der Mundhöhle, hochgradige Verminderung bis Verschwinden der neutrophilen Elemente im Blut, ist bekannt. Nach der erstmaligen Veröffentlichung von de Vries gingen alarmierende Nachrichten von Amerika und den skandinavischen Ländern aus. So stellt Plum, Kopenhagen, nach Bekanntgabe mehrerer Fälle die Behauptung auf: Amidopyrin besitzt bei Patienten, die dem Amidopyrin gegenüber eine Überempfindlichkeit zeigen, eine außerordentlich starke und protrahiert lähmende Wirkung auf die Granulocytopoese. Drei Tage nach der Amidopyringabe fehlen die Myelocyten fast völlig.

Auch Kloster, Oslo und Buus Hansen und C. Holten, Aalborg konnten in neuester Zeit je einen Fall in ihrer Praxis feststellen, bei dem Amidopyrin eine Leukopenie verursachte.

Eine Zusammenfassung all dieser Fälle in der ausländischen und deutschen Literatur bis 1. 1. 1935 brachte August Herlemann in seiner Arbeit „Zur Ätiologie der Agranulocytose". Das ganze Material von 142 Beobachtungen wurde auf seine Beweiskraft für die angebliche Korrelation Agranulocytose — Pyrazolon- oder Barbitursäurepräparate hin untersucht und zu diesem Zweck in zwei Gruppen geteilt. Er stellt die Fälle zusammen, bei denen vorher Pyrazolon- oder Barbitursäurederivate gegeben worden sind, ohne daß nachgewiesen wurde, daß neue Gaben neue Attacken auslösen; und weiter solche Fälle, bei denen Pyrazolon- oder Barbitursäurederivate gegeben wurden und bei denen diese neue Agranulocytose-Attacken ausgelöst haben.

Der größere Teil von 119 Fällen entfällt auf die erste Gruppe. Ihm ist nach Herlemanns Ansicht kein Wert beizulegen, weil er für die Agranulocytose-Ätiologie keineswegs beweisend ist. Die kleinere Gruppe der Fälle zeigt wohl eine Leukocytendepression nach Pyrayolon-Präparaten, aber es ist keineswegs bewiesen, daß diese Reaktion des Organismus nach durchgemachter Agranulocytose spezifisch für diese Präparate ist. „Die Wahrscheinlichkeit für die schädigende Wirkung von Pyrazolon- und Barbitursäurederivate ist bisher noch keine sehr große und sind zum mindesten gründliche weitere Untersuchungen noch nötig".

Ähnlich wie diese Beurteilung lauten auch die späteren Berichte. Maßgebend für Deutschland wurden wohl die Entscheidungen des Wiesbadener Internisten-Kongresses 1935, der die Frage akuter Blutkrankheiten des myeloischen Systems behandelte. V. Schilling-Münster i. W. referierte über 80 längere Versuchsserien, die er im Auftrage des Reichsgesundheitsamtes durchgeführt hatte. Aber keinmal fand er eine Neutro- oder Leukopenie. Auch im Tierversuch konnte nach 2monatiger täglicher Arzneigabe keine Leukopenie erzielt werden. Nach Schilling bleibt es also zweifelhaft, ob nicht bei der Agranulocytose eine seltene Überempfindlichkeit oder gerade der allergisierende Krankheitsprozeß selbst, gegen den Pyramidon verordnet wurde, die wirkliche auslösende Ursache ist. Allerdings rät Schilling, bei bestehender Neutropenie auf Pyramidon und ähnliche Mittel zu verzichten. Aber die allgemeine Absetzung wegen angeblicher Agranulocytosegefahr erscheint ihm keineswegs berechtigt.

Auch Schittenhelm, München hat trotz reichlicher Anwendung, besonders bei der Behandlung des Gelenkrheumatismus nach der Schottmüllerschen Methode, niemals Agranulocytose oder sonstige schwere Schäden beobachtet. Nach seiner Ansicht handelt es sich um eine konstitutionelle Eigenschaft, bei der eine angeborene, oder vielleicht erworbene Idiosynkrasie die Hauptrolle spielt. Jedenfalls sei diese idiosynkratische Agranulocytose in Deutschland außerordentlich selten. „Sie berechtigt nicht zu drakonischen Maßregeln gegen das ausgezeichnete Medikament, das mit Recht seinen hervorragenden Platz in der Therapie beibehält."

Auf den gleichen Standpunkt stellt sich Bock-Frankfurt a. M., wenn er meint, daß die seltenen Erscheinungen einen Rezeptzwang nicht rechtfertigen, aber daß man mehr an die Möglichkeit einer Überempfindlichkeit denken soll. Bock berichtet von zwei Kranken, bei denen Pyramidon-Barbitursäure schwere Granulocytenverminderung hervorrief. Bei diesen beiden Patienten konnte bei der Nachkontrolle nach 4 Jahren mit einem halben Gramm Pyramidon unter Schüttelfrost ein neuer Granulocytensturz provoziert werden.

Schottmüller-Hamburg hält die ätiologischen Zusammenhänge zwischen Pyramidon und Agranulocytose noch für zu dunkel und nachteilige Folgen des Amidobenzolringes noch zu selten, als daß man dem Pyramidon seine Vorzugsstellung bei akutem und chronischem Gelenkrheumatismus nehmen könnte.

Dennig-Berlin hat auf Anregung des Reichsgesundheitsamtes bei 50 Patienten den Einfluß des Pyramidons auf das Blutbild untersucht. Aber bei vielen Hunderten von Leukocytenzählungen hat sich

eine Granulocytenschädigung nicht aufzeigen lassen, trotz monatelanger, teils jahrelanger Verabreichung. Auch bei Pyramidon-Exanthem war das Blutbild unverändert. Daß bei Hunderten von Behandelten trotz scharfer Aufmerksamkeit keine Agranulocytose zu verzeichnen war, spricht für die außerordentliche Seltenheit. Dennig nimmt an, daß unter Tausenden von Menschen gelegentlich einer auf amidopyrinhaltige Medikamente mit einer Störung des weißen Blutbildes reagiert. Jedoch warnt er, Pyramidon bei Anginen zu geben, da die Agranulocytose mit dem Krankheitsbild der Angina beginnt. Dennig rät weiter, eine laufende Pyramidonbehandlung abzusetzen, wenn eine Angina auftritt.

Auch die verschiedenen Erfahrungen von H. Jackson-Boston (Mass.) sind erwähnenswert. Er sah in vielen Fällen Heilung auftreten, obwohl auf dem Höhepunkt der Erkrankung erhöhte Mengen Amidopyrin angewandt wurden. Deshalb glaubt er, daß ein Mittel nicht beides kann: eine Krankheit verursachen und heilen. Abgesehen von den zahlreichen Agranulocytose-Fällen, die in keiner Beziehung zu diesem oder ihm verwandten Präparaten standen, kannte er solche mit Amidopyrin-Gebrauch, die trotz Absetzen des Mittels später einen oder mehrere Rückfälle bekamen. Jackson konnte auch bei Patienten, deren Anfall angeblich durch Pyramidon ausgelöst war, nach völliger Heilung unter erhöhter Dosierung keine Änderung des Blutbildes beobachten. Auch die Vermutung, daß ein Rückgang der Agranulocytose auf verminderten Pyramidongebrauch zurückzuführen sei, bestätigt sich nach Jackson nicht.

Einen direkten Gegenbeweis bringt Kissling-Mannheim. Er berichtet von zwei Frauen, die wegen

rheumatischer Gelenkstörungen zur Behandlung kamen und ein agranulocytotisches Blutbild aufwiesen, daß sich trotz der Behandlung mit Pyramidon oder Veramon besserte und sogar in eine Leukämoides umschlug. Die erste Frau hatte 54,3 g Pyramidon und 55,2 g Veramon, die zweite 51 g Pyramidon erhalten. Von einem schädigenden Einfluß kann bei beiden Frauen nicht die Rede sein.

Die Veröffentlichungen von Toureilles, Vasques und de Lorenzo zeigen, daß sogar eine vorübergehende Steigerung der Leukozyten möglich ist. Bei einer 31jährigen Patientin steigerten sich nach 25 g Pyramidon zunächst die Leukozyten von 10200 auf 11200, die Granulocyten von 7752 auf 7886. Darauf senkten 4,5 g Pyramidon die Leukozyten auf 8800, die Granulocyten auf 5302. Schließlich stiegen nach 6 g Pyramidon in 13 Tagen die Leukozyten wieder auf 12925 und die Granulozyten auf 7085. Das Ergebnis, das im Gegensatz zu allen bisherigen Mitteilungen stand, veranlaßte sie, weiter zu suchen. So fanden sie schließlich bei einer 50jährigen Patientin zweimal kurz hintereinander nach Pyramidonbehandlung einen Leuko- und einen Granulocytenabfall. Aber bei diesem Fall, wie bei den meisten Untersuchungen fehlt eine systematische, genügend lange Beobachtung vor den Pyramidon-Versuchen.

Ein weiterer Fehler der kritischen Sichtung der klinischen und pathologischen Befunde wird wohl mit Recht von R. P. Custer-Philadelphia in der mangelnden Knochenmarksuntersuchung gesehen. Er verlangt für eine berechtigte Agranulocytose-Diagnose neben Blutbild- und Schleimhautveränderungen eine Sternalpunktion, bei der Sektion ein genaues Studium des Markes der langen und flachen Knochen. Im

Philadelphia-General-Hospital waren im Jahre 1934 bei 29488 Zugängen und 4027 Todesfällen insgesamt etwa 120000 Tabletten Amidopyrin verbraucht worden. Bei 1926 Sektionen konnte kein einziger Fall echter Agranulocytose festgestellt werden. In 7 als solche diagnostizierten Fällen lagen andere Knochenmarkserkrankungen vor.

Darum sind die Untersuchungen von Tillich-Wien von besonderer Wichtigkeit, da er den Wert der Sternalpunktion und genauen Temperaturmessung erkannte und berücksichtigte. Er gibt an, daß bisher auf der I. Mediz. Klinik Wien kein schwerer Pyramidonschaden festgestellt worden sei. Selbst bei 2 Patienten, bei denen man nach dem Blutbild eine Arzneimittelschädigung hätte annehmen können, ergab die Weiterbeobachtung keinen pathologischen Befund. Es handelte sich um eine 26jährige Frau, die früher Gelenkschmerzen gehabt hatte, dann an Pneumonie, exsudativer Pleuritis und Pericarditis erkrankte. Vor der Klinikaufnahme erhielt sie nur eine einmalige Salicylgabe. Vom 2. Tag an gab er ihr wegen ihres Fiebers (39°) bei einer Leukocytenzahl von über 9000 täglich 2 g Pyramidon. Die Temperatur fiel, auch die Leukocytenzahl ging auf 3200 herab. Während der weiteren Behandlung ließ sich immer wieder feststellen, daß Temperatur- und Leukocytensenkung parallel liefen, auch unabhängig vom Medikament. Die Sternalpunktion ergab ein vollkommen normales Bild. Auch beim zweiten Patienten mit einer relativ geringen Leukocytenzahl zeigte die Sternalpunktion keinen pathologischen Befund. Tillich nimmt an, daß die Temperatur die verschiedenen Leukocytenschwankungen verursacht, das Pyramidon nur eine indirekte Rolle spiele, „vielleicht im Sinne einer Knochenmarksperre

oder Änderung der Verteilung, nicht aber im Sinne einer Knochenmarksschädigung".

Vor allem die erst kürzlich veröffentlichten Erfahrungen aus dem Rheumaforschungsinstitut Aachen liefern einen wertvollen Beitrag, da es sich hier um eine langdauernde systematische Beobachtung handelt. In etwa 2300 Fällen von primär chronischer, sekundär chronischer Polyarthritis rheumatica und Bechterew wurde Pyramidon in einer T.D. von 2,3 g zum Teil in 4—6wöchentlichen Kuren verabreicht und nur ein einziger Fall von Agranulocytose festgestellt. Selbst dieser einzelne Fall ist zwar möglich, doch nicht mit unbedingter Wahrscheinlichkeit mit der Pyramidonisierung in Zusammenhang zu bringen.

Auch die zahlreichen Tierversuche zeigen keine Pyramidonschäden. M. M. Kunde, R. P. Herwick, A. Learner und Sternback-Chicago fanden bei 28 Kaninchen trotz hoher Dosierung während 17 Tagen keine Veränderung der Leukocyten im Kreislauf.

Thure Rudberg-Stockholm wies bei mit Benzol vergifteten Kaninchen nach, daß die Granulocytenzahl selbst bei hohen Dosen Amidopyrin nicht wesentlich verändert ist.

V. L. Bolten-Kansas-City stellte bei Hunden trotz Amidopyrin ein gleichbleibendes Granulocytenverhältnis fest.

F. Stenn-Chicago arbeitete mit 120 Versuchstieren (Meerschweinchen, Kaninchen, Affen) und verabreichte Amidopyrin per os, subkutan, intraperitoneal und intravenös, ohne einmal eine Agranulocytose zu beobachten. Auch die Versuche bei hungernden, infizierten, anämischen Tieren blieben ohne schädigenden Einfluß.

Wenn man sich nun erinnert, daß in der gesamten Weltliteratur bis zum 1. 1. 1935 nur 142 Fälle der Agranulocytose veröffentlicht worden sind, dagegen aber in Deutschland allein wöchentlich etwa 140 Verkehrsunglücke passieren, so ersieht man aus dieser Gegenüberstellung allein, wie selten Pyramidon als schädigender Faktor in Frage kommt. Zusammenfassend möchte ich noch einmal wiederholen, daß Schittenhelm-München aus seiner Klinik nichts Belastendes mitteilen kann, und daß Tillich-Wien auf der I. Mediz. Klinik keine schweren Pyramidonschäden feststellte. Weiter berichtet I. D. Stein-Basel, daß in der medizinischen Klinik bei 3000 Patienten nur ein kleiner Prozentsatz eine granulocytopenische Reaktion aufweise, verglichen mit der großen Zahl der mit Pyramidon Behandelten. Nicht zuletzt Custer-Philadelphia, General-Hospital mit seinem jährlichen Verbrauch von 120000 Tabletten ohne einen einzigen agranulocytischen Knochenmarksbefund.

Wenn man sich disse Beobachtungen vergegenwärtigt, kann man sich wohl der Meinung von Eppinger, Kaunitz und Popper anschließen, daß es nur in ganz seltenen Fällen bei einer Pyramidongabe zu einer Agranulocytose komme, und zwar nur dann, wenn eine Pyramidon-Allergie zu einem bereits geschädigten Knochenmark hinzukomme. Ist aber eine solche Disposition gegeben, so genügen bereits kleinste Mengen zur Auslösung der Erscheinungen, während sonst größte Dosen gut vertragen werden.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. Slauck an dieser Stelle für die freundlichen Anregungen und die Durchsicht der Arbeit meinen herzlichen Dank auszusprechen.

Literaturverzeichnis.

Bang: Über Vorsichtsmaßregeln gegenüber gefährlichen Medikamenten. Ugesk. f. Laeger 1935, 9.

Benard u. Rothschutz: Zur Frage der Häufigkeit der Amidopyrinagranulocytose. (Aus dem Rheumaforschungsinstitut Aachen) Med. Welt 1937, Nr. 3.

Bock: Über die Pathogenese der Agranulocytose (Typus Schultz) und anderer leukopenischer Zustände. Zbl. inn. Med. 1935, Nr. 13, S. 282 und Nr. 14, S. 321.

— Über die serologische Stellung der Agranulocytose, insbesondere der Amidopyrinagranulocytose. Verh. d. Ges. inn. Med. 1935, S. 213.

Bodenstab: Pyramidonmedikation bei Polyarthritis rheum. acuta und chronica. Diss. Hamburg 1928.

Bolten: Ein Laboratoriumsstudium über Amidopyrin, Barbital, Phenolhydrazin und Benzol in Beziehung zur Agranulocyten-Angina. Journ. Lab. Clin. Med. 1935, Bd. 20, Nr. 11, S. 1199.

Buus Hansen und C. Holten: Überempfindlichkeit gegenüber Amidopyrin und Agranulocytose. Ugesk. f. Laeger 1936, Nr. 10.

Custer: Studien über die Struktur und Funktion des Knochenmarks. IV. Knochenmark und Agranulocytose. Am. Journ. Med. Sci. 1935, Bd. 189, Nr. 4, S. 507.
Darіev: Grundriß der Dermatologie.
Denecke: Neuere Ergebnisse der Hämatologie. Med. Klin. 1936, Nr. 5, S. 159.
Dennig: Über die Anwendung von Pyramidon und verwandten Arzneimitteln. (Berlin. Med. Ges. 22. V. 1935) M. M. W. 1935, Nr. 24, S. 970; Med. Klin. 1935, Nr. 25, S. 828.
— Über die Anwendung von Pyramidon und ähnlichen Mitteln. D. M. W. 1935, Nr. 34, S. 1349.
Ernst: Diss. Halle 1905.
Filehne: Über das Pyramidon, ein Antipyrinderivat. Berl. Klin. Wschr. 1896, Nr. 48.
— Das Pyramidon. Ztschr. f. klin. Med. 1896, 32. Bd. H. 5 u. 6.
Gadamer: Lehrbuch der chemischen Toxikologie.
Geill: Dt. Ztschr. Gerichtl. Med. 1926 Nr. 7, S. 344.
Geßler: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1923, Nr. 98, S. 257.
Gottlieb: ebenda 1923, Bd. 28.
Grafe: Über die neuzeitliche Antipyrese. M. M. W. 1935 Nr. 27, S. 1036.
Herlemann: Zur Ätiologie der Agranulocytose. Diss. Leipzig.
Hitzenberger: Pyramidon bei Hämaturie. (Ges. f. inn. Med., Wien; 4. IV. 1935) Wien. Med. Wschr. 1935, Nr. 50, S. 1374.
Jackson: Agranulocytose. Ann. Int. Med. 1935, Bd. 1, S. 26.
Jakob: M. M. W. 1910, Nr. 33.
Jaffe: Roter Farbstoff im Harn. B. d. dt. chem. Ges. 34, 1902, S. 2737.
— ebenda, 35. Jg. 1902, S. 2895.
Januschke-Jasch: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1926 Bd. 114, S. 70.
Kämmerer: Allergische Diathese und allergische Erkrankungen.
Kirstein: Diss. Berlin 1900.
Kissling: Granulocytopenie und Gelenkrheumatismus. Med. Welt 1935, Nr. 43, S. 1535.
Kobert: Über die medikamentöse Behandlung der Tuberkulose. Bericht über den Kongreß zur Bekämpfung der Tuberkulose als Volkskrankheit. Berlin 1899, S. 365.
Köhn: Prager Med. Wschr. 1907 Nr. 11.
Kloster: Eine Pyramidon-Agranulocytose. Tidsskr. f. d. Norsk. Laegeforening 1935, Nr. 1, S. 14.

Kunde: Nichterzeugung von Granulocytopenie mit einer Amidopyrin-Verbindung bei einigen akuten Infektionen. Prov. Soc. exp. Biol. Med. 1935, Bd. 32, Nr. 7.
Mayer: Die Erscheinungen an der Haut bei inneren Krankheiten.
Naoguli: Ursachen der Leukopenie. Die Krankheiten des Blutbildes und der blutbildenden Organe. I, S. 64.
Plum: Amidopyrin-Agranulocytose. Ugesk. f. Laeger 1936, Nr. 5.
— Agranulocytose durch Amidopyrin. Lancet 1935, Nr. 5810, S. 14.
— Experimenteller Nachweis der Bedeutung des Pyramidons in der Ätiologie der Agranulocytose. Wirkung des Pyramidons beim Menschen auf das Knochenmark und das kreisende Blut. C. r. Soc. Biol. 1936, Bd. 121, Nr. 12, S. 1227.
Schilling: Versuche mit Pyramidon, Luminal und ähnlichen Mitteln zur Nachprüfung der Agranulocytosefrage. Med. Welt 1935, Nr. 50, S. 1808.
Schittenhelm: Zur Frage der Arzneimittelschädigung (Atophan u. a.) M. M. W. 1936, Nr. 14, S. 552.
Schneider: Beitr. gerichtl. Med. 1931, Nr. 11, S. 175.
Schottmüller: Pyramidon und Agranulocytose (Ärztl. Verein, Hamburg, 9. X. 34.) D. M. W. 1935, Nr. 1, S. 39.
Schottmüller: Therapeutische Erfahrung. M. M. W. 1927, Nr. 20. Über akute Gelenkentzündungen, ihre Ätiologie und Behandlung.
Stein: Über die Frage der Granulocytopenie. Schweiz. Med. Wschr. 1935, Nr. 16, S. 353.
Stenn: Die ätiologische Beziehung des Amidopyrins zur Agranulocytose. Journ. Lab. Clin. Med. 1935, Bd. 20, S. 1150.
Thure Rudberg: Über die Amidopyrin-Wirkung auf die Leukocytenzahl. Nord. Med. Tid. 1936, Nr. 3.
Tillich: Zur Frage der Agranulocytose nach Pyramidon. Klin. Wschr. 1936, Nr. 31, S. 1101.
Toureilles: Pyramidon und Granulocytopenie. Rev. Med. Quir. Patol. femen. 1935, Nr. 5, S. 649.
Unverricht: D. M. W. 1931, S. 1456.
Weltmann: Med. Klinik 1926, Nr. 43, S. 1659.

Lebenslauf.

Ich, Edith Oster, wurde am 2. Januar 1913 als Tochter des prakt. Arztes Dr. Heinrich Oster und seiner Ehefrau Wanda, geb. Volger, in Köln-Mülheim geboren.

Von 1919—1932 besuchte ich das Städt. Oberlyzeum Köln-Mülheim, wo ich die Reifeprüfung ablegte. Meine ersten Semester studierte ich in Bonn und bestand hier nach dem S.-S. 1934 das Physikum. Ich studierte dann in München und Freiburg und die letzten 3 Semester in Bonn, wo ich mein Staatsexamen am 25. November 1937 machte.